



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

REC'D 0 1 JUN 2004

08. 04. 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03008453.7

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY

Anmeldung Nr:
Application no.: 03008453.7
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 11.04.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Perorale Arzneimittelzubereitung für Protonenpumpenantagonisten

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61K9/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT SE SI SK TR LI

1149EPORD01 2003-04 01

1

Perorale Arzneimittelzubereitung für Protonenpumpenantagonisten

Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf perorale Arzneimittelzubereitungen in multipartikulärer Form oder in Tablettenform für Protonenpumpenantagonisten.

Stand der Technik

Irreversible Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren, PPIs) insbesondere Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind, haben auf Grund ihrer H^+/K^+ -ATPase hemmenden Wirkung Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Bei den irreversiblen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um Substanzen, die an das für die Säuresekretion im Magen verantwortliche Enzym, die H^+/K^+ -ATPase, kovalent und somit irreversibel binden [Beschreibung des Wirkmechanismus z.B. bei Wurst et al, The Yale Journal of Biology and Medicine 69 81996). 233-243]. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die irreversiblen Protonenpumpenhemmer vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen ist es darüber hinaus notwendig, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natriumsalze, oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten. Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, dass der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen. In der EP-A-0 244 380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magen-

1149EPORD01 2003-04 01

2

saftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

Neben den sogenannten irreversiblen Protonenpumpenhemmern, die wie eingangs erwähnt, im wesentlichen eine gemeinsame chemische Grundstruktur aufweisen (es sind Pyridinylmethylsulfinylbenzimidazole), gibt es die sogenannten reversiblen H^+/K^+ -ATPase-Hemmstoffe, die unterschiedliche chemische Grundstrukturen aufweisen und die - wie schon der Name sagt - reversibel an das für die Magensäuresekretion verantwortliche Enzym binden und deshalb auch Protonenpumpenantagonisten oder APAs (= acid pump antagonists) genannt werden [Beschreibung des Wirkmechanismus z.B. bei Wurst et al, The Yale Journal of Biology and Medicine 69 81996), 233-243]. Reversible Protonenpumpenhemmer sind beispielsweise offenbart in den Dokumenten DE-OS 3917232, EP-A-0399287, EP-A-0387821, JP-A-3031280, JP-A-2270873, EP-A-0308917, EP-A-0268989, EP-A-0228006, EP-A-0204285, EP-A-0185545, EP-A-0125756, EP-A-0120589, EP-A-0509974, DE-OS 3622036, EP-A-0537532, EP-A-0535529, JP-A-3284686, JP-A-3284622, US-PS-4,833,149, EP-A-0261912, WO-A-9114677, WO-A-9315055, WO-A-9315071, WO-A-9315056, WO-A-9312090, WO-A-9212969, WO-A-9118887, EP-A-0393926, EP-A-0307078, US-PS-5,041,442, EP-A-0266890, WO-A-9414795, EP-A-0264883, EP-A-0033094, EP-A-0259174, EP-A-0330485, WO-A-8900570, EP-A-0388158, WO-A-9117164, WO-A-9206979, WO-A-9312090, WO-A-9308190, WO-A-9418199, DE-OS 3011490, US-PS-4,464,372, EP-A-0068378 und WO-A-9424130.

Die EP 0841904 B1 beschreibt eine orale pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung von reversiblen Protonenpumpenhemmern in Kombination mit antimikrobiellen Wirkstoffen zur Behandlung einer durch Helicobacter verursachten Erkrankung.

1149EPORD01 2003-04 01

3

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass besonders stabile orale Darreichungsformen für Protonenpumpenantagonisten (APA) erhalten werden, wenn der Wirkstoff in der Darreichungsform durch basische Hilfsstoffe stabilisiert wird.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine stabile orale Darreichungsform für reversible Protonenpumpenhemmer, enthaltend eine wirksame Menge eines Protonenpumpenantagonisten (APA) zusammen mit Hilfsstoffen, wobei der Protonenpumpenantagonist in der Darreichungsform durch einen oder mehrere basische Hilfsstoffe stabilisiert vorliegt.

Überraschenderweise wurde auch gefunden, dass durch die Verabreichung von Protonenpumpenantagonisten (APAs) mittels einer schnell zerfallenden Darreichungsform für die orale Verabreichung therapeutische Vorteile erzielt werden können. Insbesondere wird bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren, ein schnellerer Wirkeintritt und eine schnellere Schmerzbefreiung beobachtet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine schnell zerfallende Darreichungsform enthaltend eine wirksame Menge eines Protonenpumpenantagonisten (APA) zusammen mit Hilfsstoffen, die bei oraler Einnahme der Darreichungsform einen schnellen Zerfall der Darreichungsform bewirken sowie ggf. weitere Hilfsstoffe.

Irreversible Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren, PPIs) sind erfindungsgemäß solche Substanzen, die an das für die Säuresekretion im Magen verantwortliche Enzym, die H^+/K^+ -ATPase, kovalent und somit irreversibel binden können [Beschreibung des möglichen Wirkmechanismus z.B. bei Wurst et al, The Yale Journal of Biology and Medicine 69, 8, 1996, 233-243]. Insbesondere werden darunter Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind verstanden. Beispielhaft genannt seien 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Protonenpumpenantagonisten, erfindungsgemäß auch reversible Protonenpumpenhemmer oder APA (Acid Pump Antagonists) genannt, sind im Sinne der vorliegenden Erfindung solche Wirkstoffe, die reversibel an das für die Magensäuresekretion verantwortliche Enzym H^+/K^+ -ATPase binden können. [Beschreibung des möglichen Wirkmechanismus der APAs z.B. bei Wurst et al, The Yale Journal of

1149EPORD01 2003-04 01

4

Biology and Medicine 69, 8, 1998, 233-243]. Die Bezeichnung Protonenpumpenantagonisten umfasst erfindungsgemäß nicht nur den Wirkstoff als solchen, sondern auch die pharmakologisch verträglichen Salze und Solvate (insbesondere Hydrate) usw.. Beispielhafte Protonenpumpenantagonisten sind in den nachfolgenden Dokumenten erwähnt:

EP 33094, EP 204285, EP 228006, EP 233760, EP 259174, EP 266328, EP 266890, EP 270091, EP 307078, EP 308917, EP 330485, US 4728658, US 5362743, WO 9212969, WO 9414795, WO 9418199, WO 9429274, WO 9510518, WO 9527714, WO 9603405, WO 9604251, WO 9605177, WO 9703074, WO 9703076, WO 9747603, WO 9837080, WO 9842707, WO 9843968, WO 9854188, WO 9909029, WO 9928322, WO 9950237, WO 9951584, WO 9955705, WO 9955706, WO 0001696, WO 0010999, WO 0011000, WO 0017200, WO 0026217, WO 0029403, WO 0063211, WO 0077003, WO 0158901, WO 0172754, WO 0172755, WO 0172756, WO 0172757, WO 02034749, WO 02060440, WO 02060441 and WO 02060442.

Als beispielhafte Protonenpumpenantagonisten können anhand ihrer INNs bzw. ihrer Code-Bezeichnung genannt werden die Verbindungen: AG-2000 (EP 233760), AU-481 (WO 9909029), BY112 (WO 9842707), Soraprazan (BY359) (WO 0017200), CP-113411 (US 5362743), DBM-819 (WO 0001696), KR-60436 (WO 9909029), Pumaprazole (WO 9418199), SKF-96067 (EP 259174), SKF-96356 (EP 307078), SKF-97574 (EP 330485), T-330 (EP 270091), T-776 (EP 270091), WY-27198 (US 4728658), YH-1885 (WO 9605177), YJA-20379-8 (WO 9703074), YM-19020 (EP 266890) und 2,3-dimethyl-8-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)-imidazo(1,2-a)pyridine-6-carboxamid (WO 02060440).

Besonders erwähnenswert sind hierbei die Verbindungen AU-481, Soraprazan (BYK61359), DBM-819, KR-60436, T-330, YH-1885, YJA-20379-8 und 2,3-Dimethyl-8-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)-imidazo(1,2-a)pyridine-6-carboxamid.

Eine erfindungsgemäß besonders interessierende Gruppe von APAs ist beschrieben und beansprucht in den Patentanmeldungen WO 9842707, WO 9854188, WO 0017200, WO 0026217, WO 0063211, WO 0172754, WO 0172755, WO 0172756, WO 0172757 and WO 02034749.

Als beispielhafte APAs in Zusammenhang mit der Erfindung seien die folgenden Verbindungen erwähnt:

(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin, (7R,8R,9R)-3-Hydroxymethyl-7,8-dihydroxy-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

(7S,8R,9R)-7,8-Isopropylidendioxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

7,8-Dihydroxy-9-phenyl-2,3-dimethyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

5

(7R, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8S, 9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R, 8S, 9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8S, 9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R, 8S, 9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-9-phenyl-7-(2-propoxy)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-dimethoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylthioethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylthioethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylsulphinyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylsulphinyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(ethylthio)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(ethylthio)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

6

(7S,8R,9R)-8-Acetoxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Acetoxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Acetoxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Acetoxy-7-ethoxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-8-propionyloxy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Benzoyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Benzoyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Methoxycarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Methoxycarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Benzoyloxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Benzoyloxy-7-methoxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-Methoxy-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-Methoxy-2,3-dimethyl-8-(3-nitrobenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-methoxybenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(4-methoxybenzoyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(N,N-dimethylaminomethylcarbonyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

7

(7S,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-8-(N,N-dimethylaminomethylcarbonyloxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-8-(N,N-diethylaminocarbonyloxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-(2-Methoxyethoxy)-8-(N,N-diethylaminocarbonyloxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Ethylaminocarbonyloxy-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-8-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-8-[4-(Methoxycarbonyl)-benzoyloxy]-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-8-[4-(Methoxycarbonyl)-benzoyloxy]-2,3-dimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7-methoxy-8-methoxyacetyloxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-(N,N-Dethylaminocarbonyloxy)-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-(N,N-Diethylaminocarbonyloxy)-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-Methoxy-8-methoxycarbonyloxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-Methoxy-8-methoxycarbonyloxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-formyloxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-formyloxy-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-7-methoxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8S,9R)-2,3,8-Trimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

8

(7S,8S,9R)-2,3-Dimethyl-8-benzyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8S,9R)-2,3,8-Trimethyl-7,8-O-isopropylidene-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8S,9R)-2,3,8-Trimethyl-7-(2-methoxyethoxy)-8-hydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8S,9R)-2,3,8-Trimethyl-7-methoxy-8-hydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3,7-Trimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3,7-trimethyl-7,8-[1,3]dioxolo-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(8S,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methylidene-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-2,3,7-Trimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3,7-Trimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-dihydroxy-7,9-diphenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7-(2',2'-dimethylvinyl)-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-O-isopropylidene-9-phenyl-7-vinyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-ethoxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-ethoxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxypropoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxypropoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-propoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-propoxy)-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-butoxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-butoxy-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

9

(7S,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-methoxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-methoxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-ethoxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-ethoxy-6-methoxymethyl-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
7,8-Dihydroxy-2,3-dimethyl-9-(3-thienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
7-Hydroxy-2,3-dimethyl-9-(3-thienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
9-(3-Furyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-2-methyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-2-methyl-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Bromo-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Chloro-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Bromo-7-hydroxy-8-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Chloro-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7R,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,
(7S,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,

1149EPORD01 2003-04 01

10

(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Hydroxymethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3-Hydroxymethyl-8-hydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)-2-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-3,9-Diphenyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7,8-Dihydroxy-2-methoxymethyl-3-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-8-Hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methoxymethyl-3-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-8-Hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-2-methoxymethyl-3-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7S,8R,9R)-7-Ethoxy-8-hydroxy-2-methoxymethyl-3-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
(7R,8R,9R)-7-Ethoxy-8-hydroxy-2-methoxymethyl-3-methyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,
und die pharmakologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Als beispielhafter, bevorzugter Protonenpumpenantagonist sei genannt die Verbindung (7R,8R,9R) - 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin (INN: Soraprazan).

Die Protonenpumpenantagonisten können in diesem Zusammenhang als solche oder in Form ihrer Salze und/oder ihrer Solvate (z.B. Hydrate) etc. vorliegen. Im überwiegenden Fall handelt es sich bei den reversiblen Protonenpumpenhemmern um basische Verbindungen. Als Salze kommen vor allem alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

1149EPORD01 2003-04 01

11

Bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform handelt es dabei bevorzugt um eine feste Darreichungsform in multipartikulärer Form (multiple unit dosage form) oder in Tablettenform zur oralen Applikation. Beispielfhaft genannt seien insbesondere Tabletten, überzogene Tabletten, eingefärbte Tabletten, Pellets, Mikrotabletten in Kapseln oder Granulat in Kapseln. In einer bevorzugten Ausgestaltung handelt es sich um eine Tablette oder Pellets mit Filmüberzug oder um eine eingefärbte Tablette. Im Falle des Filmüberzuges handelt es sich bevorzugt um einen Filmüberzug, der einen raschen Zerfall der Darreichungsform nicht behindert. Im Falle von Protonenpumpenantagonisten, die lichtempfindlich sind, enthalten erfindungsgemäße Tabletten oder Pellets einen Filmüberzug, der den Wirkstoff vor Zersetzung durch Licht schützt. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um einen gefärbten Filmüberzug. In einer anderen Ausgestaltung wird ein Farbstoff bei der Herstellung der Tablettenkerne bzw. Pellets mit verarbeitet und es handelt sich um eine eingefärbte feste Darreichungsform. Bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen Darreichungsformen im Gegensatz zu den in der EP-0841904-B1 beschriebenen Darreichungsformen keine verzögerte Freisetzung (delayed release), sondern eine sofortige Freisetzung des Wirkstoffs auf (immediate release). Bevorzugt handelt es sich erfindungsgemäß daher um eine schnell zerfallende Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung des Wirkstoffs (Immediate Release Solid Oral Dosage Form). Bevorzugt handelt es sich um eine Darreichungsform mit einer maximalen Zerfallszeit von 15 Minuten in Wasser (bei 37° C), bevorzugt um eine Zerfallszeit von maximal 5 Minuten in einem wässrigen Medium innerhalb des physiologischen pH-Bereichs von pH 1-6,8. Bevorzugt handelt es sich um eine Darreichungsform mit einer Wirkstofffreisetzung von größer oder gleich 85% nach 15 Minuten in 0.1 N Salzsäure.

In einer Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich bei der erfindungsgemäßen schnell zerfallenden Darreichungsform um eine Darreichungsform die Eigenschaften entsprechend der Arzneibuchmonographie European Pharmacopoeia 4. Ausgabe „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dispersible Tablet)“ bzw. „Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“ aufweist. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind dabei feste, schnell zerfallende Darreichungsformen, die nach dem in der European Pharmacopoeia 4. Ausgabe für „Dispersible Tablets“ beschriebenen Testbedingungen einen Zerfall innerhalb von 3 Minuten aufweisen (in kaltem Wasser einer Temperatur von 15 bis 25° C) und keine Rückstände auf einem Sieb der Maschengröße 710 µm hinterlassen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich durch einen schnellen Zerfall, eine schnelle Wirkstofffreisetzung und ein optimales Wirkprofil (z.B. einen schnellen Wirkeintritt) in der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren, aus. Weiterhin wird eine verbesserte Stabilität des Protonenpumpenantagonisten in erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die einen basischen Hilfsstoff enthalten, beobachtet.

Erfindungsgemäß geeignete basische Hilfsstoffe, die in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Stabilisierung des Protonenpumpenantagonisten eingesetzt werden können, sind basisch reagierende Stoffe, die pharmakologisch verträglich und in der Lage sind, den Protonenpumpenantagonisten in der Darreichungsform zu stabilisieren. Insbesondere handelt es sich dabei um Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der pharmakologisch verträglichen Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Erdmetallsalze von schwachen Säuren, pharmakologisch geeignete Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen oder auch pharmakologisch verträgliche basische Puffersysteme. Beispielhaft genannt seien Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiummetasilicataluminat, Magnesiumsilicate, Magnesiumaluminat, Hydrotalcit (synthetisch), Aluminiummagnesiumhydroxid, und Calciumhydroxid, basische Salze von Aminosäuren, Natriumhydroxid, Trihydroxymethylaminomethan, Trinatriumcitrat Dinatriumhydrogenphosphat und Trinatriumphosphat oder Gemische davon.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Natriumcarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumphosphat und Puffersysteme aus Dinatriumhydrogenphosphat mit Natriumhydroxid.

Vorzugsweise wird der basische Hilfsstoff in fein verteilter Form mit dem Wirkstoff und ggf. den anderen Hilfsstoffen bzw. Trägerstoffen gut durchmischt, so dass es zu einem intensiven Kontakt zwischen basischem Hilfsstoff und dem Wirkstoff kommt. Weiterhin kann auch ein Hilfsstoffgranulat zum Einsatz kommen, das mit einem basischen Puffersystem durchtränkt ist.

Bevorzugt wird der basische Hilfsstoff in einer solchen Menge zugesetzt, so dass bei Auflösung von 100 mg von Mischungen des Wirkstoffs mit den gewünschten Hilfsstoffen in 50 ml gereinigtem Wasser eine Basizität von nicht weniger als pH 7, bevorzugt eine Basizität von pH 8 bis pH 11,5 besonders bevorzugt von pH 8 bis pH 11,5 und ganz besonders bevorzugt von pH 8,5 bis 10,5 erreicht wird. Je nach Art des basischen Hilfsstoffes kann der Anteil daher beispielsweise 0,1 bis 30 Gew.-% (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Darreichungsform) betragen.

Weitere Hilfsstoffe, die in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Anwendung kommen können sind beispielsweise Hilfsstoffen, die bei oraler Einnahme der Darreichungsform einen schnellen Zerfall der Darreichungsform bewirken. Bevorzugt handelt es sich dabei um einen oder mehrere Stoffe ausgewählt aus der Gruppe der Füllstoffe bzw. Trägerstoffe und Sprengmittel. Weiterhin können eine oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe Bindemittel, Gleitmittel, Farbstoffe, Aromen, Geschmacksstoffe und oberflächenaktive Substanzen vorhanden sein.

Erfindungsgemäß geeignete Füllstoffe bzw. Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe wie Calciumcarbonat (z.B. MagGran® CC oder Destab® 95) und Natriumcarbonat, Zuckeralkohole wie Mannit (z.B. Perlitol® oder Parteck® M), Sorbit (z.B. Karion®), Xylit oder Maltitol, Stärken wie Maisstärke, Kartoffel-

stärke und Weizenstärke, Mikrokristalline Cellulose, Saccharide wie Glucose, Lactose, Levulose, Saccharose und Dextrose. Besonders bevorzugt sind mikrokristalline Cellulose und/oder Mannit.

Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Darreichungsform) an Füllstoff in der erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt vorteilhafterweise 1 bis 99 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Füllstoff 30 bis 95 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt beträgt der Anteil 60 bis 90 Gew.-%.

Erfindungsgemäß geeignete Sprengmittel sind insbesondere unlösliches Polyvinylpyrrolidon (unlösliches PVP, Crosspovidone), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose, Alginsäure sowie Stärken, die die Funktion eines Sprengmittels erfüllen können (z.B. Starch 1500).

Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die erfindungsgemäße Darreichungsform) an Sprengmittel in der rasch zerfallenden erfindungsgemäßen Darreichungsform kann in der Regel 0,5 bis 30 Gew.-% betragen. Bevorzugt beträgt der Anteil an Sprengmittel 1 bis 15 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt der Anteil an Sprengmittel 1 bis 5 Gew.-%.

Als geeignete Gleitmittel seien genannt Natriumstearylformarat, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Talkum und hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil).

Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Darreichungsform) an Gleitmittel in der rasch zerfallenden erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt in der Regel 0,1 bis 5 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Gleitmittel 0,2 bis 3 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt der Anteil an Gleitmittel 0,5 bis 2 Gew.-%.

Erfindungsgemäß geeignete Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon (PVP, Polyvidon® K25, Polyvidon® K90) oder Gemische von PVP mit Polyvinylacetat (z.B. Kollidon® 64), Gelatine, Maisstärkekleister, vorgequollene Stärken (Starch® 1500, Uni-Pure® WG220), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Hydroxypropylcellulose (L-HPC).

Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige erfindungsgemäße Darreichungsform) an Bindemittel kann bis zu 10 Gew.-% betragen, bevorzugt kann er bis zu 5 Gew.-% betragen.

Als geeignete oberflächenaktive Substanzen seien genannt Natriumlaurylsulfat oder Tween® 20, Tween® 60 oder Tween® 80.

Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Mischung aus mindestens einem basischen Hilfsstoff, einem Füllstoff bzw. Trägerstoff, einem Sprengmittel und einem Gleitmittel.

Bevorzugt genannt sei dabei eine Darreichungsform, die als Füllstoff bzw. Trägerstoff mikrokristalline Cellulose und als basischen Hilfsstoff Natriumcarbonat und weiterhin ein Sprengmittel und ein Gleitmittel enthält. In einer anderen Ausgestaltung enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Mischung aus mindestens einem basischen Hilfsstoff, einem Füllstoff bzw. Trägerstoff, einem Sprengmittel, einem Bindemittel und einem Gleitmittel. Bevorzugt genannt sei dabei eine Darreichungsform die eine Mischung die als Füllstoff bzw. Trägerstoff Mannit und Mikrokristalline Cellulose enthält, als basischen Hilfsstoff Natriumcarbonat und weiterhin Bindemittel und Sprengmittel enthält.

Gewünschtenfalls können in der erfindungsgemäßen Darreichungsform weiterhin ein oder mehrere Geschmacksstoffe (z.B. Aromen oder Süßstoffe) vorhanden sein. Damit kann beispielsweise eine Geschmacksverbesserung erzielt werden. Diese Stoffe werden in üblichen Mengen zugesetzt.

Gewünschtenfalls können auch geeignete Farbstoffe zum Einsatz kommen, wie beispielsweise Eisenoxide, Indigocarmin E132 oder Titandioxid. Diese können entweder direkt in der Mischung mit dem Wirkstoff zu eingefärbten Darreichungsformen verarbeitet werden oder als Bestandteil von Filmüberzügen auf die Darreichungsformen aufgetragen werden.

Für den Filmüberzug im Falle von erfindungsgemäßen überzogenen Darreichungsformen (wie z.B. überzogene Tabletten) kommen für Filmüberzüge geeignete Stoffe in Frage. Beispielhaft genannt seien Celluloseester wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Hydroxypropylcellulose (L-HPC), Polyvinylalkohol, Phthalate und Polymethacrylate (z.B. Eurdragite®), denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol, Polyethylenglykole, Trinatriumcitrat und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Puffer, Basen, wie vorzugsweise Aluminiumhydroxid oder Pigmente) beigelegt werden können. Im Falle von Filmüberzügen beträgt der Anteil (in Gew.-% bezogen auf die fertige Darreichungsform) von 1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 bis 5 Gew.-%. Im Falle von Darreichungsformen enthaltenden lichtempfindlichen reversiblen Protonenpumpenhemmer wird vorzugsweise ein gefärbter Filmüberzug auf die erfindungsgemäßen Darreichungsformen aufgetragen oder Farbstoffe direkt in die Darreichungsformen eingearbeitet. Als Filmüberzüge, die sich für die Herstellung von gefärbten Darreichungsformen eignen, seien beispielhaft genannt OPADRY® (z.B. OPADRY® GREEN oder OPADRY II® GREEN). Im Falle von OPADRY® GREEN handelt es sich um Mischungen aus Hydroxypropylmethylcellulose/Hypromellose, Titandioxid, Macrogol/PEG, Eisenoxid gelb und Indigocarmin E132 und bei OPADRY II® GREEN um Mischungen aus Polyvinylalkohol, Titandioxid, Macrogol/PEG, Eisenoxid gelb, Eisenoxid schwarz und Indigocarmin E132.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt mittels dem Fachmann bekannter Verfahren insbesondere durch Mischen des Protonenpumpenantagonisten mit den Hilfsstoffen. Bevorzugt ist dabei, dass eine intensive Vermischung des Wirkstoffs mit den basischen Hilfsstoffen stattfindet. Im Falle von Tabletten erfolgt die Herstellung der schnell zerfallenden Darreichungsform bevorzugt

durch trockenes Mischen der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoff mit einem Teil des Füllstoffes bzw. Trägerstoffes vorgemischt werden. Für die Mischoperation können übliche Mischer wie Zwangsmischer oder Freifallmischer eingesetzt werden. Alternativ kann ein Granulat der Bestandteile der Darreichungsform hergestellt werden und dieses anschließend zu Tabletten verpresst werden. Die so erhaltenen Zubereitungen können dann auf einer geeigneten Tablettenpresse verpresst werden. Gewünschtenfalls kann auch eine Vorkompaktierung erfolgen. Im Falle von überzogenen Tabletten wird anschließend der gewünschte Filmüberzug auf übliche Weisen mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen (z.B. Dragierkessel oder Trommelcoater) aufgetragen. Vorzugsweise wird Wasser als Granulier- bzw. Lackierflüssigkeit verwendet. Im Falle von eingefärbten Darreichungsformen wird der Farbstoff bevorzugt homogen im Granulat verteilt oder trocken zugemischt und anschließend befeuchtet bzw. granuliert oder in das Farbstoffpigmentes in der Granulierflüssigkeit suspendiert.

Im Falle von Pellets erfolgt die Herstellung der schnell zerfallenden Darreichungsform bevorzugt durch Aufsprühen einer alkalierten Wirkstoffzubereitung auf Starterpellets oder durch das Extruder-Runder Verfahren.

Beispiele

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiele**Beispiel 1****Filmtabletten:****I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:**

a)	Soraprazan	10,0 mg
b)	Natriumcarbonat (wasserfrei)	5,1 mg
c)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 102)	137,2 mg
d)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	7,5 mg
e)	Natriumcarboxymethylstärke	8,5 mg
e)	Magnesiumstearat	1,7 mg
		170,0 mg

a) wird mit d) in einem Zwangsmischer vorgemischt. Zu dieser Mischung werden b), c) und e) im Zwangsmischer zugemischt. Anschließend wird e) in einem Freifallmischer kurz zugemischt. Die Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Kernen verpresst.

II. Filmschicht

f)	Opadry II grün	5,0 mg
		175,0 mg

f) wird in einem geeigneten Filmcoatinggerät auf die unter I. erhaltenen Tablettenkerne aufgetragen.

Beispiel 2**Filmtabletten:****I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:**

a)	Soraprazan	10,0 mg
b)	Trinatriumphosphat	5,1 mg
c)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	83,5 mg
d)	Mannitol	51,0 mg
e)	Natriumcarboxymethylstärke	5,1 mg

17

f)	Starch 1500	13,6 mg
e)	Magnesiumstearat	1,7 mg
		170,0 mg

II. Filmschicht

f)	Opadry II grün	3,1 mg
		173,1 mg

Beispiel 3

Filmtabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a)	Soraprazan	20,0 mg
b)	Natriumcarbonat (wasserfrei)	10,2 mg
c)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 102)	114,6 mg
d)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	15,0 mg
e)	Primojel	8,5 mg
e)	Magnesiumstearat	1,7 mg
		170,0 mg

a) wird mit d) in einem Zwangsmischer vorgemischt. Zu dieser Mischung werden b), c) und e) im Zwangsmischer zugemischt. Anschließend wird e) in einem Freifallmischer kurz zugemischt. Die Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Kernen verpresst.

II. Filmschicht

f)	Opadry II grün	5,0 mg
		175,0 mg

f) wird in einem geeigneten Filmcoatinggerät auf die unter I. erhaltenen Tablettenkerne aufgetragen.

Beispiel 4**Filmtabletten:****I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:**

a)	Soraprazan	20,0 mg
b)	Natriumcarbonat (wasserfrei)	10,2 mg
c)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 102)	274,4 mg
d)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	15,0 mg
e)	Primojel	17,0 mg
e)	Magnesiumstearat	3,4 mg
		340,0 mg

a) wird mit d) in einem Zwangsmischer vorgemischt. Zu dieser Mischung werden b), c) und e) im Zwangsmischer zugemischt. Anschließend wird e) in einem Freifallmischer kurz zugemischt. Die Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Kernen verpresst.

II. Filmschicht

f)	Opadry II grün	7,5 mg
		347,5 mg

f) wird in einem geeigneten Filmcoatinggerät auf die unter I. erhaltenen Tablettenkerne aufgetragen.

Beispiel 5**Filmtabletten:****I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:**

a)	Soraprazan	20,0 mg
b)	Natriumcarbonat (wasserfrei)	5,1 mg
c)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 102)	119,7 mg
d)	Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	15,0 mg
e)	Primojel	8,5 mg
e)	Magnesiumstearat	1,7 mg

19

170,0 mg

a) wird mit d) in einem Zwangsmischer vorgemischt. Zu dieser Mischung werden b), c) und e) im Zwangsmischer zugemischt. Anschließend wird e) in einem Freifallmischer kurz zugemischt. Die Tabletttermischung wird auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Kernen verpresst.

II. Filmschicht

f) Opadry II grün	5,0 mg
	175,0 mg

f) wird in einem geeigneten Filmcoatinggerät auf die unter I. erhaltenen Tablettenkerne aufgetragen

Beispiel 6

Filmschicht:

a) Soraprazan	5,0 mg
b) Mannitol	50,0 mg
c) Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	20,0 mg
d) Uni Pure® WG 220	3,0 mg
e) basischer Puffer	2,0 mg
<u>Masse Granulat</u>	80,0 mg
f) Sprengmittel	4,0 mg
g) Magnesiumstearat	0,25 mg
<u>Masse Tablettenkern</u>	84,25 mg
h) Filmhülle	4,0 mg
<u>Masse Filmtablette</u>	88,25 mg

Beispiel 7

Filmschicht:

a) Soraprazan	5,0 mg
b) Mannitol	50,0 mg
c) Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	20,0 mg
d) Uni Pure® WG 220	3,0 mg

20

e) basischer Puffer	2,0 mg
<u>Masse Granulat</u>	80,0 mg
f) Sprengmittel	4,0 mg
g) Magnesiumstearat	0,25 mg
<u>Masse Tablettenkern</u>	84,25 mg
h) Filmhülle	4,0 mg
<u>Masse Filmtablette</u>	88,25 mg

Beispiel 8**Filmtabletten:**

a) Soraprazan	5,0 mg
b) Mannitol	50,0 mg
c) Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	20,0 mg
d) Uni Pure ® WG 220	3,0 mg
e) Natriumcarbonat	1,2 mg
<u>Masse Granulat</u>	79,2 mg
f) Explotab	4,0 mg
g) Magnesiumstearat	0,25 mg
<u>Masse Tablettenkern</u>	83,45 mg
h) Filmhülle (PVA Basis)	3,55 mg
<u>Masse Filmtablette</u>	87,00 mg

Beispiel 9**Filmtabletten:**

a) Soraprazan	20,0 mg
b) Mannitol	124,0 mg
c) Mikrokristalline Cellulose (z.B.: Avicel PH 101)	52,0 mg
d) Uni Pure ® WG 220	8,2 mg
e) Natriumcarbonat	3,3 mg
<u>Masse Granulat</u>	207,5 mg
f) Explotab	11,0 mg
g) Magnesiumstearat	0,7 mg

21

Masse Tablettenkern

219,2 mg

h) Filmhülle (PVA Basis)

9,8 mg

Masse Filmtablette

229,00 mg

	Beispiel 10		Beispiel 11		Beispiel 12		Beispiel 13	
Soraprazan	5,00	mg	5,00	mg	5,00	mg	5,00	mg
Natriumcarbonat, wasserfrei								
Dinatriumhydrogenphosphat 2,40		mg	2,40	mg	2,40	mg	2,40	mg
Mikrokristalline Cellulose in								
Form von Avicel PH 101	20,00	mg	20,00	mg	13,00	mg	13,00	mg
Mikrokristalline Cellulose in								
Form von Avicel PH 112								
Mannitol	49,27	mg	49,27	mg	31,00	mg	31,00	mg
Ac-Di-Sol	4,25	mg	4,25	mg	2,75	mg	2,75	mg
Uni-Pure WG 220	1,60	mg	1,60	mg	1,60	mg	1,60	mg
Indigocarmin E132	0,43	mg	0,43	mg				
Eisenoxidgelb	0,30	mg	0,30	mg				
Magnesiumstearat	0,25	mg	0,25	mg	0,25	mg	0,25	mg
Subcoat PVA clear								
Subcoat HPMC clear								
Coating HPMC/FeO					3,00	mg	3,00	mg
Coating PVA/FeO								
Coating								
PVA/FeO/Indigocarmin								
E132								
<u>Summe Filmtablette</u>	83,50	mg	83,50	mg	59,00	mg	59,00	mg

	Beispiel 14		Beispiel 15		Beispiel 16		Beispiel 17	
Soraprazan	5,00	mg	5,00	mg	5,00	mg	5,00	mg
Natriumcarbonat, wasserfrei					1,20	mg	1,20	mg
Dinatriumhydrogenphosphat 2,40		mg	2,40	mg				
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 101	20,00	mg	20,00	mg	20,00	mg	20,00	mg
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 112								
Mannitol	50,00	mg	50,00	mg	50,00	mg	50,00	mg
Ac-Di-Sol	4,25	mg	4,25	mg	3,95	mg	3,95	mg
Uni-Pure WG 220	1,60	mg	1,60	mg	1,60	mg	1,60	mg
Indigocarmin E132								
Eisenoxidgeib								
Magnesiumstearat	0,25	mg	0,25	mg	0,25	mg	0,25	mg
Subcoat PVA clear			0,855	mg				
Subcoat HPMC clear	0,855	mg						
Coating HPMC/FeO							4,10	mg
Coating PVA/FeO					4,10	mg		
Coating PVA/FeO/Indigocarmin E132	4,47	mg	4,47	mg				
<u>Summe Filmtablette</u>	<u>88,83</u>	<u>mg</u>	<u>88,83</u>	<u>mg</u>	<u>86,10</u>	<u>mg</u>	<u>86,10</u>	<u>mg</u>

	Beispiel 18		Beispiel 19		Beispiel 20	
<u>Kern:</u>						
Soraprazan	10,0	mg	10,0	mg	10,0	mg
Natriumcarbonat, wasserfrei	5,1	mg	5,1	mg	5,1	mg
Trinatriumphosphat						
Trinatriumphosphat						
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 102	137,2	mg	137,2	mg		
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 101	7,5	mg	7,5	mg	7,5	mg
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 112						
Mannitol					137,2	mg
Natriumcarboxymethylstärke	8,5	mg	8,5	mg	8,5	mg
Vorverkleisterte Stärke (Starch 1500)						
Magnesiumstearat	1,7	mg	1,7	mg	1,7	mg
<u>Summe Kern</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>
<u>Film:</u>						
Opadry grün 03F21409	5,0	mg			5,0	mg
Opadry II grün 85F21399			5,0	mg		
<u>Summe Filmtablette</u>	<u>175,0</u>	<u>mg</u>	<u>175,0</u>	<u>mg</u>	<u>175,0</u>	<u>mg</u>

	Beispiel 21		Beispiel 22		Beispiel 23	
<u>Kern:</u>						
Soraprazan	10,0	mg	10,0	mg	10,0	mg
Natriumcarbonat, wasserfrei	5,1	mg				
Trinatriumphosphat			5,1	mg	2,89	mg
Trinatriumphosphat					2,21	mg
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 102						
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 101	7,5	mg	83,5	mg	83,5	mg
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 112	137,2	mg				
Mannitol			51	mg	51	mg
Natriumcarboxymethylstärke 8,5		mg	5,1	mg	5,1	mg
Vorverkleisterte Stärke (Starch 1500)			13,6	mg	13,6	mg
Magnesiumstearat	1,7	mg	1,7	mg	1,7	mg
<u>Summe Kern</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>

feucht granulierte Bestandteile sind kursiv gedruckt

Film:

Opadry grün 03F21409					4,4	mg
Opadry II grün 85F21399	5,0	mg	3,1	mg		
<u>Summe Filmtablette</u>	<u>175,0</u>	<u>mg</u>	<u>173,1</u>	<u>mg</u>	<u>174,4</u>	<u>mg</u>

	Beispiel 24		Beispiel 25		Beispiel 26	
<u>Kern:</u>						
Soraprazan	10,0	mg	10,0	mg	10,0	mg
Natriumcarbonat, wasserfrei					5,1	mg
Trinatriumphosphat	5,1	mg	2,89	mg		
Trinatriumphosphat			2,21	mg		
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 102	83,5	mg	83,5	mg	83,5	mg
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 101						
Mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 112						
Mannitol	51	mg	51	mg	51,0	mg
Natriumcarboxymethylstärke 5,1		mg	5,1	mg	5,1	mg
Vorverkleisterte Stärke (Starch 1500)	13,6	mg	13,6	mg	13,6	mg
Magnesiumstearat	1,7	mg	1,7	mg	1,7	mg
<u>Summe Kern</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>	<u>170,0</u>	<u>mg</u>

feucht granulierte Bestandteile sind kursiv und blau gedruckt

Film:

Opadry grün 03F21409	4,8	mg		5,0	mg
Opadry II grün 85F21399			3,3	mg	
<u>Summe Filmtablette</u>	<u>174,8</u>	<u>mg</u>	<u>173,3</u>	<u>mg</u>	<u>175,0</u>

	Beispiel 27	Beispiel 28	Beispiel 29
<u>Kern:</u>			
Soraprazan	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Natriumcarbonat, wasserfrei	5,1 mg	5,1 mg	5,1 mg
Trinatriumphosphat			
Trinatriumphosphat			
mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 102	83,5 mg		
mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 101			
mikrokristalline Cellulose in Form von Avicel PH 112		83,5 mg	83,5 mg
Mannitol	51,0 mg	51,0 mg	51,0 mg
Natriumcarboxymethylstärke	5,1 mg	5,1 mg	5,1 mg
Vorverkleisterte Stärke (Starch 1500)	13,6 mg	13,6 mg	13,6 mg
Magnesiumstearat	1,7 mg	1,7 mg	1,7 mg
<u>Summe Kern</u>	<u>170,0 mg</u>	<u>170,0 mg</u>	<u>170,0 mg</u>

feucht granuliert Bestandteile sind kursiv und blau gedruckt

<u>Film:</u>	<u>NGa 5</u>	<u>NGa 8</u>	<u>NGa 9</u>
Opadry grün 03F21409		5,0 mg	
Opadry II grün 85F21399	5,0 mg		5,0 mg
<u>Summe Filmtablette</u>	<u>175,0 mg</u>	<u>175,0 mg</u>	<u>175,0 mg</u>

Bestimmung der Zerfallszeit für Tablette nach Beispiel 1

Eine Filmtablette wird einem Zerfallstest gemäss den in der European Pharmacopoeia 4, Ausgabe für „Dispersible Tablets“ beschriebenen Testbedingungen unterzogen. Für die Tablette

wird in Wasser von 15 bis 25° C ein Zerfall innerhalb von 3 Minuten beobachtet. Es bildet sich eine Dispersion, die sich durch das Sieb (710) gießen lässt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Protonenpumpenantagonisten und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern, insbesondere Menschen, auf. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, eine vorteilhafte Wirkungsdauer, eine besonders gute enterale Wirksamkeit, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagens, Sodbrennen und saures Aufstoßen, schwere Refluxösophagitis, Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis u. des Ulcus duodeni, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom, Beseitigung des Erregers *Helicobacter pylori* in Kombination mit Amoxicillin u. Clarithromycin oder in Kombination mit Clarithromycin und Metronidazol oder mit Amoxicillin u. Metronidazol, Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei schweren Formen der Refluxösophagitis. Prophylaxe und Therapie der durch nicht-steroidale Antiphlogistika induzierten Ulcera und gastroduodenalen Erosionen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. *Helicobacter pylori*), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Stresssituationen verursacht werden können.

Aufgrund dieser Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthaltend einen Protonenpumpenantagonisten und/oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Weiterhin umfasst die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können dabei als solche eingesetzt werden (z.B. direkte orale Einnahme durch den Patienten) oder vor der Anwendung in Wasser gelöst bzw. dispergiert werden. Hierzu eignen sich insbesondere die erfindungsgemäßen schnell zerfallenden Darreichungsformen, die die Kriterien nach European Pharmacopoeia 4. Ausgabe („Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“ bzw. „Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“) erfüllen. Die nach Auflösung in einem geeigneten Dispergier- bzw. Lösungsmittel erhaltenen Lösungen bzw. Suspensionen können dann vom Patienten eingenommen werden. Dies kann z.B. vorteilhaft sein bei Patienten die Probleme mit der

Einnahme einer festen Darreichungsform haben. Weiterhin können solche Lösungen bzw. Suspensionen auch mittels Sonden (z.B. Nasensonden, Schlundsonde) verabreicht werden. Dies ist vor allem vorteilhaft bei der Verabreichung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, Patienten mit Schluckbeschwerden, bettlägerigen Patienten und Kindern.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, entweder in verschiedenen Kombinationen oder in fixer Kombination. In Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Darreichungsformen die Protonenpumpenantagonisten als Wirkstoffe enthalten sind Kombinationen mit antimikrobiellen Wirkstoffen, Kombinationen mit NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) erwähnenswert. Besonders zu erwähnen ist die Kombination mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eingesetzt werden. Als weitere beispielhafte Kombinationen seien genannt: Tranquillizer (beispielsweise aus der Gruppe der Benzodiazepine, z.B. Diazepam), Spasmolytika (z.B. Bietamiverin oder Camylofin), Anticholinergika (z.B. Oxyphencyclimin oder Phencarbamid), Lokalanästhetika (z.B. Tetracain oder Procain), gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise Antacida, H₂-Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H⁺/K⁺-ATPase-Hemmstoffen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern.

Beispiele von geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffen (wirksam gegen *Helicobacter pylori*) sind in der EP-A-0 282 131 beschrieben. Als Beispiele für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien beispielsweise Bismutsalze (z.B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsacillat, Ammoniumbismut(III)kalium-citrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetraoxodialuminat)), insbesondere aber β -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine (wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Cefibuten, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Cefixoxim, Cefotaxim, Cefprozidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbef oder Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline; beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglykoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin oder Spectinomycin; Amphiphenicol, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pipemidsäure, Enoxacin, Nalidixin-

säure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Verabreichung eines reversiblen Protonenpumpenhemmer mit der Kombination einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen zusammen, beispielsweise mit der Kombination eines Bismuthsalzes und/oder Tetracyclins mit Metronidazol oder die Kombination von Amoxicillin oder Clarithromycin mit Metronidazol und Amoxicillin mit Clarithromycin.

Die Dosierung der Wirkstoffe in der erfindungsgemäßen Darreichungsform hängt stark von der Art des verwendeten Protonenpumpenantagonisten ab. Als typische Dosierung für einen Protonenpumpenantagonisten, wie er beispielsweise in der WO-A-9418199 offenbart ist, kann eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben gelten. Im Falle der Verbindung Soraprazan enthalten beispielhafte erfindungsgemäße Darreichungsformen den Protonenpumpenantagonisten in einer Dosis von 2, 2,5, 5, 10, 15, 20 oder 40 mg.

Als hervorzuhebende antimikrobielle Wirkstoffe seien Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Rifampicin, Ampicillin, Mezlocillin, Amoxicillin, Tetracyclin, Minocyclin, Doxycyclin, Imipenem, Meropenem, Cefalexin, Cefuroxim Axetil, Cefpodoxim Proxetil, Cefaclor, Cefadroxil, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und Pefloxacin genannt.

Als besonders hervorzuhebende antimikrobielle Wirkstoffe seien Clarithromycin und Amoxicillin genannt.

Unter kombinierter Verabreichung wird im Sinne der vorliegenden Erfindung die fixe und insbesondere die freie Kombination verstanden, d. h. der Protonenpumpenantagonisten und der antimikrobielle Wirkstoff liegen entweder gemeinsam in einer Dosierungseinheit vor, oder die Applikation von Protonenpumpenantagonisten und antimikrobiellem Wirkstoff, die in getrennten Dosierungseinheiten vorliegen, erfolgt direkt nacheinander oder in größerem zeitlichen Abstand, wobei unter größerem zeitlichen Abstand eine Zeitspanne bis maximal 24 Stunden verstanden wird. Für die Anwendung als getrennte Dosierungseinheiten werden diese vorzugsweise in einer gemeinsamen Verpackung zur Verfügung gestellt. Beispielsweise werden die beiden Dosierungseinheiten gemeinsam in Blistern verpackt, die hinsichtlich der relativen Anordnung der beiden Dosiereinheiten zueinander, der Beschriftung und/oder Farbgebung in an sich bekannter Weise so gestaltet sind, daß für den Patienten die Einnahmezeitpunkte der einzelnen Komponenten (Dosierungsschema) der beiden Dosiereinheiten ersichtlich sind.

Unter Dosierungseinheit werden insbesondere Darreichungsformen wie Tabletten, überzogene Tabletten oder Pellets sowie Mikrotabletten in Kapseln verstanden, wobei die Darreichungsform vorteilhafterweise so ausgestaltet ist, dass die beiden Wirkstoffkomponenten (Protonenpumpenantagonist einer-

seits und antimikrobieller Wirkstoff andererseits) in der Weise freigesetzt bzw. für den Körper wirksam zur Verfügung gestellt werden, dass ein optimales Wirkstoff- und somit Wirkungsprofil erzielt wird.

Patentansprüche

1. Orale Darreichungsform für Protonenpumpenantagonisten (APA), enthaltend eine wirksame Menge eines Protonenpumpenantagonisten zusammen mit Hilfsstoffen, wobei der Protonenpumpenantagonist in der Darreichungsform durch einen oder mehrere basische Hilfsstoffe stabilisiert vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin Hilfsstoffe enthalten sind, die bei oraler Einnahme der Darreichungsform einen schnellen Zerfall der Darreichungsform bewirken sowie ggf. weitere Hilfsstoffe.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform ausgewählt ist aus der Gruppe Tabletten, überzogene Tabletten, Pellets, Mikrotabletten in Kapseln und Granulat in Kapseln.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um überzogene Tabletten handelt.
5. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine schnell zerfallende Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung des Wirkstoffs (Immediate Release Solid Oral Dosage Form) handelt.
6. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine schnell zerfallende Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung des Wirkstoffs (Immediate Release Solid Oral Dosage Form) handelt und die Darreichungsform nach dem in der European Pharmacopoeia 4. Ausgabe für „Dispersible Tablets“ beschriebenen Testbedingungen einen Zerfall innerhalb von 3 Minuten aufweist.
7. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Hilfsstoffe, die einen schnellen Zerfall der Tablette bewirken, ein oder mehrere Stoffe ausgewählt aus der Gruppe Füllstoffe und Sprengmittel enthalten sind.
8. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Füllstoff und mindestens ein Sprengmittel enthalten sind.
9. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Füllstoff Mannit und mikrokristalline Cellulose enthalten sind.

10. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe ausgewählt aus der Gruppe Gleitmittel, Aromen, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und oberflächenaktive Substanzen enthalten sind.
11. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der basischen Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonate, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiummetasillicataluminat, Magnesiumsilicate, Magnesiumaluminat, Hydrotalcit (synthetisch), Aluminiummagnesiumhydroxid, und Calciumhydroxid, basische Salze von Aminosäuren, Natriumhydroxid, Trihydroxymethylaminomethan, Trinatriumcitrat Dinatriumhydrogenphosphat und Trinatriumphosphat oder Gemische davon.
12. Darreichungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet dass es sich um Natriumcarbonat handelt.
13. Darreichungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumphosphat oder Puffersysteme aus Dinatriumhydrogenphosphat mit Natriumhydroxid handelt.
14. Darreichungsform nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als reversibler Protonenpumpenhemmer eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe AU-461, Soraprazan (BYK61359), DBM-819, KR-60436, T-330, YH-1885, YJA-20379-8 und 2,3-Dimethyl-8-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)-imidazo(1,2-a)pyridine-6-carboxamid enthalten ist.
15. Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass (7R,8R,9R) - 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo-[1,2-h][1,7]naphthyridin (INN Soraprazon) oder ein pharmakologisch verträgliches Salz und/oder Hydrat davon als Protonenpumpenantagonist enthalten ist.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Darreichungsformen für Protonenpumpenantagonisten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.